

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1970

THESE

N°

895

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

JEAN-LOUIS FRANCOIS

né le 20 Janvier 1941 à PARIS XI^e

ESSAI D'UNE DEFINITION DE L'INTOLERANCE AU LAIT CHEZ LE NOURRISSON

Président : Monsieur BLANCHER, Professeur

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1970

THESE

N°

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

JEAN-LOUIS FRANCOIS

né le 20 Janvier 1941 à PARIS XI^e

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

ESSAI D'UNE DEFINITION DE L'INTOLERANCE AU LAIT CHEZ LE NOURRISSON

Président : Monsieur BLANCHER, Professeur

THESE

ANNEE 1970

pour le

DOCTORAT EN MEDICINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

JEAN-LOUIS FRANCOIS

né le 20 Janvier 1941 à PARIS XI^e

PRESENTÉE ET SOUSCRITE PUBLIQUEMENT CE

ESSAI D'UNE DEFINITION DE L'INTOLERANCE AU LAIT CHEZ LE NOURRISSON



Président : Monsieur H. VAN DER WOUDE, Professeur

A mes Parents, en témoignage de ma profonde affection et de ma reconnaissance

A ma Tante, elle a tant fait pour moi, qu'elle trouve ici l'expression de ma reconnaissance et de mon affection

A ma Femme, elle a été la compagne de mes études

A ma Fille, avec mon infinie tendresse

A mon Oncle, toujours prêt à me rendre service, il a été mon imprimeur

A mes Beaux-Parents, qui m'ont accueilli comme leur fils, je leur garde une profonde affection

A ma soeur et à mes Belles-Soeurs

A Monsieur le Professeur BLANCHER

en témoignage de respectueuse reconnaissance pour le grand honneur
qu'il nous a fait en acceptant la Présidence de cette Thèse

A Madame le Docteur OLIVIER-MARTIN

qui guida de ses conseils la rédaction de cette Thèse

A Monsieur le Docteur BLATRIX

A Monsieur le Docteur ISRAEL

A Mademoiselle le Docteur PIGNEY

A tous ceux qui m'ont prodigué leur enseignement dans les Services
Hospitaliers et à la Faculté de Médecine de PARIS

P L A N

I	Introduction
II	Accidents immédiats
III	Les symptômes retardés
IV	Pathogénie
V	Conduite pratique
VI	Conclusions
VII	Bibliographie

I - INTRODUCTION

Depuis plus de 60 ans, la littérature médicale fait état de symptômes très variés provoqués chez le nourrisson par l'ingestion de lait de vache. Mais la notion d'une maladie unique à symptômes divers ne s'est établie que peu à peu, après des descriptions cliniques isolées n'ayant guère comme point commun que la disparition des symptômes par la suppression du lait de vache de l'alimentation et leur réapparition plus ou moins rapide si on en donne à nouveau, encore que ce critère soit lui-même critiquable. La grande variété des termes employés pour la désigner est le témoin de cette confusion ainsi que des idées pathogéniques variées des nombreux auteurs qui se sont attachés à décrire l'intolérance au lait de vache chez le nourrisson.

On parle, en effet, d'anaphylaxie alimentaire, d'allergie, de sensibilisation, de réponse immunitaire ou, enfin, si l'on est prudent, d'intolérance ou de symptomatologie induite par le lait.

Cependant, la comparaison de ces descriptions cliniques, l'existence souvent mentionnée de réactions manifestement du domaine de l'immunologie et en particulier la découverte d'anticorps circulants, ainsi que les essais d'explication pathogénique, ont fini par dégager l'idée d'une maladie par intolérance au lait chez le nourrisson, maladie à syndromes variés et, bien entendu, pas toujours rencontrés en totalité chez un même malade.

Nous allons donc décrire ces divers syndromes, puis nous envisagerons ce qui permet de les réunir en une même maladie, enfin nous verrons quelles sont les attitudes pratiques qu'il faut adopter lorsque le diagnostic d'intolérance au lait de vache est évoqué chez un nourrisson.

Ce sont, semble-t-il, les mieux connus, ceux qui font actuellement le plus sûrement évoquer le diagnostic d'intolérance au lait.

Leur relation avec l'ingestion de lait a été plus tôt remarquée étant donné le court délai qui sépare l'ingestion de l'accident. Nous n'insisterons donc pas trop sur ces symptômes qui ont d'ailleurs fait l'objet d'une thèse récente, celle de Robert CHAUBIER en 1967 (29) sous le titre : Les Accidents de choc anaphylactique par ingestion de lait de vache chez le nourrisson.

Les signes cliniques correspondent à peu près à ceux d'un choc anaphylactique : quelques minutes à quelques heures seulement après ingestion d'une quantité souvent minime de lait de vache, l'enfant est retrouvé pâle, cyanosé, dyspnéique, couvert de sueurs. Il a abondamment vomi, il est inerte, le cœur est irrégulier ou accéléré. Puis survient une diarrhée profuse, parfois sanglante. L'accident peut se terminer par un collapsus mortel, mais le plus souvent l'amélioration spontanée est rapide. Ces accidents s'observent dans quatre types de circonstances :

- 1° Chez un nourrisson nourri au sein depuis sa naissance qui reçoit un biberon de lait de vache pour la première fois. C'est apparemment la plus gênante pour l'explication immunologique de la maladie.
- 2° Chez un nourrisson au sein depuis sa naissance qui fait un accident à la deuxième prise de lait de vache quelque temps après une première prise fortuite suivie d'une nouvelle période d'alimentation au sein exclusivement.
- 3° Un nourrisson au sein reçoit plusieurs apports de lait de vache suivis de quelques symptômes peu alarmants et isolés. Jusqu'au jour où il fait un grand choc anaphylactique.
- 4° Chez un enfant nourri au lait de vache depuis sa naissance et qui, victime de symptômes chroniques est mis au lait maternel. Lors d'un essai de reprise de lait se déclare un grand accident aigu. Ce quatrième schéma correspond aux conditions quasi expérimentales décrites par FREZAL et REY en 1964 (57).

Quelques particularités sont à noter à propos de ces accidents aigus. D'abord le refus fréquent du nourrisson de boire le lait qu'on lui propose et cela dès le premier biberon de lait de vache, refus qui explique les faibles quantités ingérées. La diarrhée succède souvent à la symptomatologie générale et elle est souvent sanglante comme dans les allergies digestives que nous décrirons. Pour LALANDE (105) elle s'accompagne de stéatorrhée avec augmentation des acides organiques volatiles et de l'acide lactique.

On retrouve également dans nombre d'observations des manifestations cutanées de type allergique qui accompagnent et parfois précèdent l'accident : un oedème de la face, prédominant aux lèvres, des erythèmes étendus ou localisés, souvent aux points de contact avec le lait, des urticaires géantes d'apparition très rapide, d'existence souvent brève, mais qui peuvent persister plusieurs jours.

L'accident est souvent de durée très brève, disparaissant spontanément en quelques heures, mais des accidents mortels ont été signalés comme dans une observation de FINKELSTEIN (51) soit par aggravation progressive de la symptomatologie et apparition de complications, soit mort subite dès le début du choc et on a ainsi pu expliquer des cas de mort subite chez des nourrissons en parfaite santé apparente (32, 53, 66).

Enfin, il faut noter l'existence de manifestations familiales d'allergie dans un grand nombre de cas : manifestations allergiques banales chez les parents mais également intolérances au lait plus ou moins typiques chez les parents et chez les frères et soeurs comme dans les quatre observations de FINIZIO citées par CHAUBIER.

A titre d'exemple de ces manifestations aiguës, nous reproduisons ici l'observation personnelle de R. CHAUBIER :

Il s'agit d'un enfant nourri au sein dès les premiers jours. Au quinzième jour après l'accouchement, une lymphangite du sein avec fièvre élevée oblige à suspendre l'allaitement et l'enfant reçoit à la place de la dernière tétée un biberon de lait sec qu'il prend sans incident. Dès le lendemain, la fièvre ayant cédée, l'allaitement au sein est repris et sera poursuivi sans ennui jusqu'à trois mois. A cette époque, la mère décide de confier dans la journée son fils à une crèche. Pour l'habituer progressivement, elle lui donne un soir à dix neuf heures un biberon qu'il prend, n'ôte sa mère, sans appétit. Une heure plus tard, elle retrouve l'enfant étendu dans son lit, sur le dos, les yeux fixes, inerte. Il ne crie pas. Il est d'une pâleur impressionnante. Il a abondamment vomi dans son berceau. La respiration est difficile et le cœur irrégulier. Au bout d'une demi heure, tout est rentré dans l'ordre et l'enfant s'endort. Les jours suivants, l'allaitement exclusif au sein est repris et aucun trouble secondaire n'est noté. La mère met cet accident sur le compte d'un lait de mauvaise qualité. Quinze jours plus tard, elle prépare donc un biberon de lait sec d'une autre marque. Cette fois l'enfant fait de grandes difficultés pour absorber son repas : il refuse de boire, tourne la tête, mais à aucun moment il n'y aura de fausse route. Une heure trente plus tard, il est retrouvé dans le même état que précédemment, ayant vomi, intensément pâle, les yeux révilés. Les pauses respiratoires et cardiaques sont particulièrement nombreuses et impressionnantes, mais il n'y a ni mousse aux lèvres, ni mouvements convulsifs. Sans traitement, l'état s'améliore cette fois encore en une demi heure environ. Il est alors décidé de poursuivre l'allaitement maternel jusqu'à treize mois. Le lait de vache et les produits laitiers sont totalement proscrits de l'alimentation, qui est complétée par du VEGETACT B et l'introduction précoce de légumes et de la viande.

A l'âge de 28 mois, sans avoir eu aucun nouvel accident, l'enfant est hospitalisé dans le service du Professeur BRISSAUD pour tenter la réintroduction progressive du lait de vache dans l'alimentation.

Le père et la mère n'ont jamais eu de maladies allergiques. Deux soeurs du père auraient dans leur enfance mal supporté le lait de vache et l'une d'entre elles aurait été atteinte d'eczéma. Les tests cutanés n'ont pas été pratiqués par crainte de déclencher un accident grave.

. Moins bien connus que les accidents immédiats en raison même de leur caractère moins aigu et de leur plus grand délai d'apparition, ils sont cependant plus fréquents et, risquant d'être négligés quelque temps ou de donner lieu à des hésitations diagnostiques bien compréhensibles étant donné leur banalité, le retard apporté aux décisions thérapeutiques efficaces conduit parfois à la constitution d'un lourd handicap pour le bon développement de l'enfant. Imitant parfois des syndromes plus fréquents et mieux connus, ce n'est alors que devant l'échec de la thérapeutique que le diagnostic était évoqué. Leur manque de spécificité est tel que le groupement de quelques uns de ces symptômes pourrait faire évoquer à peu près toute la pathologie gastro-intestinale et même générale du nourrisson. C'est aussi ce qui explique qu'il faut en chercher la description chez des auteurs de disciplines diverses : pédiatrie, gastro-entérologie, immunologie, etc... Deux attitudes principales ont guidé ces descriptions : la recherche de symptômes provoqués par l'ingestion de lait et disparaissant avec sa suppression, ou la recherche de toutes les manifestations qui accompagnent la découverte d'anticorps circulants contre les protéines du lait. Ces symptômes chroniques peuvent exister isolément ou accompagnés des accidents aigus que nous avons vus.

A - LES ALLERGIES DIGESTIVES ET ALIMENTAIRES.

L'allergie alimentaire se définit comme l'ensemble des manifestations allergiques provoquées par l'ingestion d'un aliment, quel que soit l'organe réactif. L'allergie digestive se définit comme l'ensemble des manifestations digestives secondaires à l'introduction d'un allergène quelconque, quelle que soit sa voie d'introduction. Il est connu depuis très longtemps que les protéines du lait de vache sont hautement antigéniques. Le lait de vache constitue l'aliment principal, sinon exclusif, de la plupart des nourrissons nourris artificiellement. Or, le rôle étiologique d'un aliment dans une allergie digestive est d'autant plus difficilement mis en évidence que l'alimentation est variée et les préparations culinaires complexes. En pratique cette étiologie est reconnue lorsqu'à deux reprises on aura calmé la symptomatologie par omission de l'aliment soupçonné et reproduit les troubles par sa réintroduction. En outre, la sensibilisation à un aliment est fonction de la fréquence de sa consommation. Le rôle du lait de vache chez le nourrisson ne pouvait donc pas échapper aux observateurs.

Les symptômes de l'allergie digestive au lait de vache sont assez banals. Leur début est précoce, correspondant au début de l'alimentation lactée artificielle, c'est-à-dire de deux jours à quelques mois. La douleur abdominale et les coliques "colic", sont souvent citées. La diarrhée est à peu près toujours présente au cours de l'évolution. Elle peut avoir un aspect particulièrement grave, mais peut également être des plus banales, faite de selles trop fréquentes, ou trop molles, ou simplement mal moulées "semi-formed". Elle s'accompagne souvent de mucus dans les selles et d'une hémorragie manifeste ou occulte. Les vomissements sont également très fréquents. Enfin toutes sortes de syndromes digestifs ont pu être rapportés à une allergie au lait de vache, dont l'aspect évoque moins l'allergie, comme la sténose du pylore, l'anorexie, la rectocolite hémorragique, la gastro-entérite, ou simplement une mauvaise prise de poids.

La symptomatologie extra-intestinale est également très variée. Des symptômes typiquement allergiques sont facilement rapportés à leur cause : eczéma, asthme, urticaire, rhinites. D'autres sont particulièrement peu typiques : adynamie, fièvre, anémie par déficience en fer, pneumopathie trainante, etc.....

La fréquence de ces symptômes a été étudiée et les résultats sont assez concordants :

pour CLEIN (31) : sur cent quarante enfants allergiques au lait de vache

vomissements et régurgitations	39 %
"colic"	29 %
diarrhée	24 %
mucus dans les selles	6 %
sans dans les selles	5 %
anorexie et refus de lait	4 %

pour ROSENBLUM AH. et ROSENBLUM P. (140)

diarrhée seule	31.6 %
vomissements seuls	8.3 %
"colic" seule	5.0 %
diarrhée et vomissements	15.0 %
diarrhée et "colic"	16.0 %
diarrhée, "colic" et vomissements	20.0 %
total diarrhée	83.0 %
total vomissements	46.0 %
total "colic"	45.0 %

pour GERRARD et coll. (62) : sur cent cinquante enfants allergiques au lait;

diarrhée	50
diarrhées avec hémorragie visible	20
vomissements	51
bronchites à rechute	79
rhinorrhée	43
douleurs abdominales et colite	28
asthme	26
eczéma	20

Tous les symptômes gastro-intestinaux ou extra gastro-intestinaux cèdent d'une manière que les auteurs de langue anglaise qualifient de "dramatique" avec la suppression du lait de vache. L'amélioration clinique et le gain de poids sont très rapides. La réintroduction du lait dans l'alimentation, outre la rechute très rapide, donne lieu à diverses manifestations transitoires qui ont été codifiées sous forme d'épreuves; mais leur valeur est toutefois discutée.

La mesure de la leucocytose (index leucopénique de WIDAL-VAUGHAN) faite avant la prise de l'aliment allergène et après 20, 40 et 60 minutes montre une chute d'au moins dix pour cent du chiffre initial 20 à 40 minutes après l'ingestion. De même, l'index thrombopénique (STORCK, KOLLER et HOIGNE) mesuré 30, 60 et 90 minutes après l'ingestion, montre une diminution de 25 % de la thrombocytemie. Enfin, particulièrement contestée, la mesure du pouls proposée par COCA enregistre une tachycardie post-prandiale.

L'interrogatoire retrouve souvent une histoire familiale allergique et, pour GERRARD (62) sur cent cinquante enfants étudiés en dix ans les parents avaient une tendance plus marquée soit à une nette allergie au lait, soit à une répugnance pour cet aliment.

- Les signes biologiques sont plutôt pauvres.

L'éosinophilie sanguine existe exceptionnellement. Une éosinophilie fécale a une certaine valeur. L'existence d'une stéatorrhée ou d'une malabsorption est rarement signalée, mais il faut dire qu'elle a rarement été recherchée. Il n'est pas exceptionnel de noter une hypocalcémie.

Les signes radiologiques seraient assez caractéristiques quoique non pathognomoniques, mais ils sont d'interprétation difficile. Bien que les manifestations allergiques soient en général diffusées à l'ensemble du tractus digestif, qu'elles débordent même souvent, c'est au niveau de l'intestin grêle que leur traduction est la plus nette. Les aspects caractéristiques sont une accélération du transit (résultante d'accélération et ralentissements segmentaires avec alternance de zones) et une hypersecretion. Il en résulte une fragmentation de la baryte, particulièrement nette si l'on compare un cliché fait après élimination de l'aliment allergène avec un cliché pratiqué avec une baryte contenant cet allergène : un transit de baryte pure montre après quelques jours de suppression du lait de vache une image normale. Un second cliché fait avec de la baryte mélangée au lait de vache montre les images de fragmentation. L'alternance de zones explique le fractionnement tandis que l'hypersecretion, responsable d'une dilution de la baryte est responsable des images nuageuses ou floconneuses. On signale encore des modifications du relief muqueux, des plis, des aspects polypoïdes. Enfin, l'absence d'image de maladie organique est un argument supplémentaire en faveur de l'allergie.

Le bilan allergologique comprend les tests cutanés et la recherche d'anticorps circulants.

Les tests cutanés (Skin-test) peuvent être réalisés par contacts, par cuti-réaction ou par intradermo-réaction. Ils ont été essayés avec des succès divers. Ils sont infidèles, peu spécifiques et souvent dangereux. Ils ont été responsables de manifestations générales anaphylactiques dont on sait qu'elles peuvent se terminer, rarement il est vrai, par le décès du patient. L'allergène utilisé était le plus souvent le lait entier mais on a également employé les protéines du lait isolées (MURRAY-DAVIDSON - 44).

La recherche des anticorps circulants a au moins l'avantage d'être sans danger. De nombreuses méthodes de mise en évidence des anticorps sériques ont été employées. On trouve d'autant plus facilement des anticorps que la méthode de mise en évidence est plus sensible. Mais les méthodes très sensibles risquent de perdre leur spécificité, montrant des anticorps dans des cas où l'allergie alimentaire est peu probable, et même chez des sujets normaux. Voici les principales méthodes qui ont été utilisées :

I - La précipitation en tube ou ring-test (I32) : dans un tube capillaire, on introduit la solution d'antigène, puis le sérum à étudier. En quelques instants il se forme un anneau de Précipitation.

2 - La précipitation en gélose ou méthode d'OUCHTERLONY (53, 83, 84, 91, I28, I32)

Elle se fait en Agar-agar pur ou additionné de tampon véronal à Ph 8,6. C'est manifestement la moins sensible de toutes, aussi des résultats positifs obtenus par cette méthode sont-ils significatifs. FONTAINE (54) trouve deux résultats positifs sur 515 sérums testés.

3 - La réaction de fixation ou déviation du complément (8, 9, 76, II3)

Elle se fait en deux temps : dans un premier temps, l'antigène est mis au contact du sérum à étudier. Si le sérum contient des anti-corps, la réaction antigène-anticorps fixe le complément. Dans un deuxième temps, des hématies de mouton sont mises en présence d'un sérum hémolytique de lapin hyperimmunisé décomplémenté au sein du mélange précédent : si le complément a été utilisé, la réaction ne se produit pas et on n'observe pas d'hémolyse. La réaction est positive. Au contraire, si le complément n'a pas été utilisé, il se produit une hémolyse, la réaction est négative. Cette réaction peut être quantitative en utilisant des dilutions successives de sérum. Elle est assez sensible, mais peu spécifique.

4 - L'hémagglutination passive aux hématies tannées de BOYDEN et GUNTHER (20)

Deux temps également : dans un premier temps, une suspension de globules rouges humains frais de groupe O traités par l'acide tannique sont ajoutés à la solution de protéine antigène : on obtient une suspension de globules rouges revêtus d'antigène. Dans le deuxième temps, cette suspension est mise au contact de dilutions successives du sérum à étudier.

5 - L'hémagglutination passive par la benzidine (IO4, IO5)

La fixation de l'antigène à la surface d'hématies de lapin se fait par double diazotation grâce à la présence de la benzidine.

6 - L'anaphylaxie cutanée passive chez le cobaye (3, 48, I36, I45, I60, I7I) elle serait la méthode de choix car, d'une grande sensibilité, elle est très spécifique. Elle consiste à injecter dans le derme du cobaye le sérum à étudier porteur des anticorps. Six heures plus tard, l'antigène sensibilisant mélangé à une solution de bleu d'évans est injecté par voie veineuse. Les animaux sont sacrifiés dix minutes plus tard.

Du point de vue de la sensibilité, nous l'avons vu, la méthode d'OUCHTER-LONY est la moins sensible. Viennent ensuite, par ordre de sensibilité croissante, le ring-test, la fixation du complément, l'hémagglutination passive des hématies tannées, l'hémagglutination passive des hématies traitées par la benzidine, enfin l'anaphylaxie cutanée passive du cobaye. Du point de vue de la spécificité, c'est encore l'anaphylaxie cutanée passive qui se révèle être la meilleure, comme le montre l'étude par LALANDE de I70 enfants : 79 allergiques au lait, 5I enfants atteints d'une autre allergie et 40 témoins.

Réactions positives pour:	diffusion en gélose	anaphylaxie cutanée passive
allergiques au lait : 79	4	53
autres allergies : 5I	3	4
témoins : 40	2	4

Chez les 53 allergiques au lait à réaction positive ont été testées comme antigène les protéines du lait isolées : les résultats positifs toujours par l'anaphylaxie cutanée passive, sont :

Lait : 53 Caséine : 30 Betalactoglobuline : 27
Alphalactalbumine : 9 Sérum-albumine bovine : I9

7 - Une méthode particulière de détection des états de sensibilisation a été proposée plus récemment (58, I52) :

La dégranulation des basophiles serait le témoin de la réaction antigène-anticorps. Il est connu que les mastocytes, cellules-cibles de l'hypersensibilité immédiate, libèrent lors de la réaction antigène-anticorps le complexe histamine-héparine contenu dans leurs granules. Il existerait en fait un système complexe mastocytes-basophiles avec réponse parallèle des deux lignées de cellules. Le basophile humain contient dans ses granules de l'héparine ou une substance voisine, de l'histamine et de l'histidine-décarboxylase. Les basophiles du sang subissent une dégranulation durant la réaction antigène-anticorps, cette dégranulation pouvant être utilisée comme indicateur de cette réaction et il y a même parallélisme entre le degré de cette dégranulation et la quantité d'anticorps spécifique circulante.

Enfin, des explorations endoscopiques ont parfois été pratiquées, ainsi que d'exceptionnelles vérifications après décès. La sigmoïdoscopie révèle des aspects variables, souvent une muqueuse hémorragique, friable. La biopsie rectale montre des aspects de colite ulcéreuse. La biopsie perorale de la muqueuse duodéno-jéjunale a été particulièrement étudiée (2I, IOI, IO8, I44)

En 1957 SAKULA et SHINER réussissent la première biopsie par sonde chez un enfant atteint de maladie coeliaque.

On utilise une sonde à biopsie par aspiration-section. Deux heures avant l'examen, l'enfant, à jeun depuis au moins cinq heures, est prémédiqué par une injection intra-musculaire de méprobamate, prométhazine, et nembutal. Puis, au moment de l'intervention une anesthésie locale pharyngée est obtenue par une solution de panthocaïne à 1 %. La sonde est introduite en décubitus latéral droit. Après passage du pylore, la progression duodénale se fait spontanément, le ballonnet de mercure excitant, par sa forme et son poids, la motilité intestinale. Le tube est alors introduit doucement, centimètre par centimètre, avec ou sans l'aide de légers massages abdominaux. Après une durée variant de cinq à dix minutes, sa progression marque un temps d'arrêt. A ce moment, son extrémité atteint habituellement l'angle duodéno-jéjunal. Un contrôle radioscopique permet de vérifier sa bonne position. Chez l'enfant, le passage de l'angle duodéno-jéjunal est difficile. Lorsque le niveau désiré est atteint, une grosse seringue ou un appareil d'aspiration électrique est raccordé à l'instrument. Des pressions négatives de l'ordre de 15 à 20 centimètres de mercure, maintenues pendant cinq à dix secondes, fournissent des biopsies de largeur et d'épaisseur convenables : cinq millimètres environ de diamètre, comprenant un petit segment de muscularis-mucosae et une mince lame de tissu sous-muqueux. L'excision des fragments est effectuée par une traction rapide sur la manette mobile. Les prélèvements sont expulsés par une brusque injection d'air. La durée totale de l'épreuve se situe entre un quart d'heure et une heure. Aucune complication n'a été notée par LAMY et ses collaborateurs sur 60 biopsies. Après un examen à la loupe, les fragments sont fixés, puis inclus dans la paraffine et colorés. Outre l'observation simple des aspects anatomiques, on peut faire, à l'oculaire micrométrique une mesure de la hauteur des villosités et de la profondeur des cryptes. Les aspects observés dans les allergies au lait du nourrisson consistent en effet en une atrophie des villosités, atrophie partielle (150 à 300 microns) ou atrophie subtotale (moins de 150 microns). Cette atrophie est susceptible de régresser avec la suppression du lait de l'alimentation, comme le prouvent les observations qui ont pu être faites chez les sujets guéris suivis en consultations ultérieures. (101)

Plus accessoirement, on relève aussi souvent la présence d'ilots inflammatoires. Malheureusement, ces aspects ne sont pas du tout spécifiques et se rencontrent également dans l'intolérance au gluten, dans l'anémie par carence martiale, dans des maladies virales aiguës et même dans l'intolérance congénitale en saccharose. Aussi, devant le peu d'aide qu'offre cet examen pour l'élaboration du diagnostic, comparée à son caractère assez traumatisant, à sa difficulté et à son coût, pensons-nous qu'il vaut mieux s'en abstenir en pratique; son importance réside plutôt dans l'élément supplémentaire qu'il apporte pour l'étude pathogénique de la maladie.

Observations empruntées à JOYCE D. et GRYBOSKI MD.

D.D. pèse 3.750 Kgs à la naissance. Il reçoit tout de suite du lait évaporé et quitte l'hôpital à l'âge de quatre jours, pesant 3,565 Kgs. Les vomissements commencent à l'âge de huit jours et, à quinze jours il subit une pyloromyotomie pour sténose.

A trois mois il pèse 6,500 Kgs mais continue à vomir et fait une dermatite eczémateuse. A quatre mois, il commence à avoir huit à dix selles par jour contenant du mucus et des trainées de sang rouge et luisant. Il est admis à l'hôpital et l'examen physique révèle un bébé charmant mais irritable. Les prélèvements de nez, gorge, les hémocultures et coprocultures ne montrent pas de germe pathogène. La radiographie ne montre rien d'anormal. Par contre la sigmoïdoscopie à dix centimètres révèle une muqueuse friable avec piqueté hémorragique. La biopsie rectale est interprétée comme compatible avec une colite ulcéreuse. Le nutramigen est substitué au lait de vache dans l'alimentation : la diarrhée et l'hémorragie rectale cèdent en vingt quatre heures. Une sigmoïdoscopie et une biopsie pratiquées deux semaines plus tard révèlent une muqueuse entièrement normale. Il reste sans symptomatologie jusqu'à l'âge de neuf mois où après prise d'une préparation à base de lait évaporé, il fait une diarrhée et un érythème. Finalement, à l'âge de deux ans, la prise de lait est sans conséquence.

H.S. Entre à l'âge de vingt mois pour une diarrhée chronique légère depuis l'enfance. Il pesait 3,840 Kgs à la naissance. Il est bien portant jusqu'à six semaines quand les selles deviennent molles et contiennent du mucus. Les préparations de lait évaporé sont changées pour du lait écrémé bouilli sans succès; à quinze mois, il subit un examen gastro-intestinal complet dans un autre hôpital. Les tests de tolérance au xylose, nitrogènes, et graisses dans trois jours de selles, ainsi que les examens radiologiques du grêle et du colon étaient normaux. Le test de tolérance au lactose dans les limites de la normale. Les selles ne contiennent pas de disaccharides mais une hémorragie occulte. La sigmoïdoscopie jusqu'à douze centimètres montre une muqueuse érythémateuse et friable. La biopsie de la muqueuse rectale révèle un infiltrat de lymphocytes et de plasmocytes dans la lamina propria. Il n'a pas été mis en évidence de précipitines contre le lait de vache dans le sérum. Un régime sans lait est entrepris et, de huit à dix par jour, les selles passent à deux ne contenant plus d'hémorragie décelable. A 26 et à 32 mois, des essais d'introduction du lait ont été immédiatement suivies de diarrhée.

A.Z. est admis à l'âge de deux mois. Il pesait 3,250 Kgs à la naissance. Durant la deuxième semaine de la vie, il commence à avoir douze à quatorze selles par jour. Son alimentation de lait évaporé est changée pour du lait écrémé bouilli et il s'améliore au cours des deux semaines suivantes. Mais la diarrhée réapparaît et on le met au nutramigen. On observe immédiatement une amélioration marquée des symptômes. A l'âge de sept semaines et demi on lui donne à nouveau une préparation de lait et il se déclare une diarrhée qui persiste en dépit de l'élimination du lait. Au bout de trois jours il est admis à l'hôpital, amaigri, paraissant très malade et déshydraté, pesant 2,880 Kgs. L'hématocrite est à 31 % avec dix grammes pour cent millilitres d'hémoglobine. La formule montre 8 éosinos.

La protidémie est à 6,8 grammes pour cent millilitres. Il reçoit du sang total et des liquides en perfusion. Après deux jours de traitement une nourriture orale à base de lait dilué est commencée. Durant les deux premiers jours, les selles sont molles et contiennent du sang. Il ne prend pas de poids et on passe au nutramigen. Il s'améliore rapidement et reste à cette formule chez lui jusqu'à sept mois où il reçoit 170 grammes de lait de vache. Deux heures après il fait une contracture et émet une volumineuse selle mucoïde. Il est réadmis deux jours après pour traitement d'une déshydratation sévère avec état shock. La réhydratation intra-veineuse est suivie avec succès par la prise orale de nutramigen. Il reste en bonne santé avec un régime sans lait ni viande, excepté quelques épisodes de diarrhée sévère après absorption de jus de viande. A 18 mois, il fait une fièvre peu élevée accompagnée de distension abdominale, d'une fistule anale et d'un infiltrat de la base du poumon gauche. Des cures successives de Pénicilline et de tétracycline n'ont aucun effet sur l'infiltrat pulmonaire et la fièvre. A deux ans il subit une fistulectomie rectale et l'examen anatomo-pathologique montre une réaction inflammatoire chronique. Six semaines après il fait une grande distension abdominale, un moelena, des adénopathies cervicales et il expire. Les examens anatomo-pathologiques révèlent un liquide nuageux dans le péritoine et un ulcère duodénal perforé environné de zones d'inflammation aiguës et chroniques. Le jéjunum et l'iléon ainsi que le colon portent de multiples ulcérations superficielles. L'une d'entre elles a toutefois perforé l'iléon. Le pancréas était normal, le foie, la rate et le foyer de pneumonie étaient le siège d'un granulome à organismes voisins des levures.

21 cas de JOYCE et GRYBOSKI

Cas N°	Sexe	Symptomes de début	Symptomes ultérieurs	Age de début	Hémoglobine g/100 ml.	Collapsus provoqué	Retard de la courbe de croissance	Allergie ultérieure	Age de début de la tolérance	Histoire familiale
I	M	diarrhée	diarrhée	2 j	10,8	+	non	rhinite	2 A	+
2	M	sang dans les selles	diarrhée et sang	3 s	10,2		non	eczéma	I A	+
3	M	diarrhée	diarrhée	3 j	8,4		oui	eczéma	I A	-
4	M	diarrhée	diarrhée	I s	9,5	+	oui	non	8 M	-
5	M	vomissements	selles mal moulées	3 j	8,7	+	oui	non	5 A	?
6	M	sang et mucus ds les selles	diarrhée	2 s	10,6		non	rhinite	3 A	+
7	M	colite	diarrhée	4 m	10,0		non	rhinite	I A	+
8	M	diarrhée sang et mucus	diarrhée sang et mucus	2 m	10,0		non	non	I A	+
9	M	vomissements	selles mal moulées	2 s	16		non	non	2 A	+
10	M	colite	selles mal moulées	3 s	11	+	oui	non	I A	-
11	M	vomissements	diarrhée	2 j	7,5		oui	non	3 A	++
12	M	diarrhée	selles mal moulées	7 j	13,0		non	eczéma	I A	+
13	F	vomissements	diarrhée	5 j	10,0		oui	non	2 A	-
14	M	diarrhée et vomissements	diarrhée	7 s	7,5	+	oui	non	I A	-
15	M	diarrhée	diarrhée et sang	3 j	10,0	+	oui	pneumopat. chronique	DCD 2 A	+
16	M	diarrhée	selles mal moulées	3 j	9,0		non	non	I A	+
17	M	diarrhée	diarrhée	4 s	7,5	+	oui	croup	I A	-
18	F	diarrhée	selles mal moulées	6 s	10,2		non	non	* 2 A	+
19	M	diarrhée	diarrhée et sang	3 s	9,6		non	+	* 2 A	+
20	M	diarrhée	diarrhée	3 j	6,7		oui		■ 7 M	-
21	M	diarrhée	diarrhée et sang	3 j	9,8		oui		6 M	+

* Pas encore à l'âge de

KUITUNEN P. et coll. étudient six enfants atteints d'intolérance au lait typique : diarrhée, vomissements et plafonnement de la courbe de poids. Les cas 1, 4 et 5 ont d'abord été traités par un régime sans gluten, mais sans succès. Les cas 2, 3 et 6 ont été tout de suite traités par un régime sans lait. La diarrhée cesse immédiatement et la prise de poids redémarre en deux à trois semaines. Testés avec du lait de vache un mois après, chaque malade a réagi immédiatement par des vomissements profus et des selles diarrhéiques.

P.V.A. : atrophie villositaire partielle

S.V.A. : atrophie villositaire subtotale

N°	Sexe	Histoire familiale	Poids de naissance	Symptomes		Courbe de poids ↘	Précipitines lait gluten		S.V.A.	P.V.A.
				diarrhée	vomiss;					
1	M	-	3.750	2 mois	3 1/2	3 mois	+	-		8 mois 1/2
2	F	-	3.350	2	-	2	+++	-	8 mois 1/2 32 mois 1/2	
3	M	-	2.270	1	2	1	+++	+		6 mois 1/2
4	M	+	2.950	4 1/2	4	4 1/2	-	+		5 mois
5	M	+	3.850	3	4	3	+	-	25 mois	5 mois 1/2
6	F	-	3.750	1 1/2	1 1/2	2	++	-	6 mois	

B - LES SYNDROMES CELIAQUES

Les principaux éléments cliniques en sont:

- 1°- Une dyspepsie chronique majeure avec stéatorrhée, apparue après un intervalle libre allant de quelques jours à plusieurs mois après la naissance et comportant :
- des selles de volume abondant et d'aspect toujours très anormal, quoique variable, puisque s'y associent à des degrés divers le caractère brillant, vernissé et pâle des stéatorrhées à acides gras-savon, la consistance non moulée bouse de vache, mousseuse, des diarrhées de fermentation, la fétidité et la richesse en mucus et en ammoniacque des colites de putréfaction, les nombreux résidus alimentaires des gastro-entérites de l'enfant, l'allure liquide enfin des crises aiguës d'entérocrites.
 - une anorexie rebelle, accompagnée souvent de vomissements.
 - une distension abdominale considérable qui frappe d'autant plus que, mis à part le visage, l'enfant est profondément émacié.
- 2°- Une apathie, une tristesse, un caractère capricieux ou parfois même une hostilité, qui manquent rarement dans ce genre de syndrome.
- 3°- Une profonde hypotomie et un retard au port de tête, à la station assise et à la marche, qui contrastent avec la maturité psychique de l'enfant.
- 4°- Un arrêt de croissance, avec prises et pertes de poids successives, et plafonnement de la courbe pondero-staturale, qui constitue souvent le premier signe de la maladie.
- 5°- Inconstamment des conséquences de la malabsorption intestinale et de l'entérocrite chronique, sous forme d'oedèmes de carence, de tétanie, d'ostéoporose-ostéomalacie, d'hémorragies par avitaminose K, de fragilité vis-à-vis des infections intestinales.

Les épreuves biologiques sont ici plus riches :

I - Coprologie. C'est sur l'aspect des selles qu'on évoque souvent le diagnostic de syndromes celiaques. C'est sur leur examen qu'on le fait, car la stéatorrhée est le principal fil conducteur qui va mener de la constatation d'une dyspepsie chronique avec hypotrophie à l'identification d'un syndrome céliaque avec intolérance au lait. La selle est volumineuse et mal liée, la stéatorrhée y est souvent évidente macroscopiquement ou microscopiquement. De toutes façons un dosage des lipides totaux sur les selles de 24 h. s'impose, et la mesure est répétée 3 ou 4 jours de suite, en période d'apport lipidique suffisant. C'est à ce seul prix que la stéatorrhée peut être affirmée et estimée. Rapportée à l'apport alimentaire, elle représente plus de 15 % de la quantité ingérée. Elle dépasse en moyenne 4 gr. par jour chez le nourrisson, mais elle est très variable d'un jour à l'autre et d'une période à l'autre. Mise à part cette stéatorrhée, l'étude biochimique des selles confirme la colite de fermentation et de putréfaction : de Ph variable, elles ont une teneur excessive en acides organiques et ammoniacque.

2 - Les signes indirects de malabsorption.

a - lipidiques : les épreuves d'hyperlipémie provoquée, le test au lipiodol et aux acides gras iodés, la mesure de l'absorption de la trioléine et de l'acide oléique marqués attestent du trouble de perméabilité intestinale aux acides gras et démontrent que la stéatorrhée est largement malabsorptive même si elle résulte en partie d'une sécrétion endogène (142).

b - glucidiques : l'aplatissement de la courbe d'hyperglycémie provoquée, quoique inconstant, est un des signes les plus classiques de syndrome céliaque. Sa nature malabsorptive est actuellement démontrée même si on a voulu en faire le témoin d'un déséquilibre endocrinien. La preuve a été donnée par l'opposition entre une courbe d'hyperglycémie au glucose aplatie per os et normale par voie veineuse, et grâce à des études directes par intubation intestinale. Le test au D xylose confirme cette malabsorption glucidique et montre qu'elle s'étend à la fois aux sucres à transfert actif et passif.

c - protidiques : l'hypoprotidémie relève également d'une entéropathie exsudative.

d - phosphocalciques : chez ces grands hypotrophiques, l'ostéoporose-ostéomalacie est de règle. L'hypocalcémie est souvent signalée.

e - hydrominérale :

f - vitaminique.

La radiologie du grêle, et les signes biopsiques intestinaux ne diffèrent en rien de ceux que nous avons vus précédemment.

Si la plupart des syndromes céliaques, sous le titre de maladie céliaque, répondent à une intolérance au gluten débutant tardivement, quelques mois à quelques années après la naissance, on trouve des observations de syndromes céliaques de survenue précoce, quelques jours à quelques mois après la naissance, avant tout contact avec le gluten. Le régime sans gluten est évidemment sans effet, alors que la suppression du lait de vache est immédiatement suivie de la disparition des troubles.

Sur les 36 cas de KUNSTADTER et SCHULTZ (103), 11 étaient des syndromes céliaques. 8 d'entre eux ont une histoire familiale d'allergie et auront d'autres manifestations cliniques de type allergique. Dans la majorité des cas cette allergie est causée par d'autres allergènes que le lait.

C - LES OBSERVATIONS PRIVILEGIEES DE MURRAY DAVIDSON et de
FREZAL & REY

Observations privilégiées parce que suivies sur une longue période, elles ont permis la réalisation de conditions véritablement expérimentales avec étude de l'effet diététique des protéines du lait isolées. En effet, dans la plupart des observations, la démonstration du rôle néfaste des protéines est rarement apportée, sinon par élimination des autres explications connues. Les protéines du lait de vache ont en effet pu être identifiées et certaines obtenues à l'état pur. On a pu également employer des préparations contenant telle protéine connue, et elle seule.

Les protéines du lait comprennent :

- les caséines : 80 % soit 25 gr. par litre
- les protéines solubles : 20 % soit 5,5 à 6;5 gr. par l.
 - la betalactoglobuline 45 à 50 % 2,4 à 3;2 gr. /l.
 - L'alphalactalbumine 20 % 1;1 à 1;3 gr./l.
 - la sérum-albumine bovine (B.S.A.) 5 % 0.25 à 0.35 gr./l.
 - les immunoglobulines 10 % et
 - les protéoses peptones 10 à 15 %
 - la protéine rouge
 - les protéines de la membrane des globules gras
 - les enzymes du lait 1 à 2 %

Les observations suivies montrent que la betalactoglobuline est le principal responsable de l'intolérance au lait.

I° - L'observation de MURRAY DAVIDSON

D.B. est admis à l'hôpital Cornell de New York à l'âge de 5 semaines avec une histoire de diarrhée sévère et persistante depuis la naissance. Bien que criant constamment et ayant 10 à 12 selles par jour il est sorti de la maternité après quelques jours. Il est réhospitalisé à l'hôpital de sa naissance deux semaines après à cause de cette diarrhée persistante. L'examen physique ne révèle pas de cause infectieuse et les coprocultures sont normales. Les radiographies et l'U.I.V. sont également normales. Chaque jour, il reçoit des liquides intra-veineux dont le choix est guidé par l'empirisme. Puis on essaie diverses préparations de lait écrémé ou de substituts (non spécifiés) : la diarrhée réapparaît. Lors de son admission il pèse 3;500 Kgs (poids de naissance : 3,700 Kgs). Au premier examen il est décrit comme pâle et apparemment atteint d'une affection chronique. L'aspect de la peau est normal et il n'y a pas d'infection. Pas d'eosinophiles dans le mucus des selles. N.F.S. normale. Seule anomalie biologique : une calcémie à 3,8 meq/l. Urines et examen radiologique normaux. Quand le lait de vache est remplacé par une préparation à base de farine de soja (Sobee) la diarrhée et la stéatorrhée massive disparaissent très rapidement. Par contre si le soja est remplacé par du nutramigen qui contient de la caséine (casec) hydrolysée, les troubles digestifs réapparaissent aussitôt. Les mêmes manifestations sont observées quand le casec est ajouté à la farine de soja. Toutefois, la caséine

purifiée ne provoque aucun trouble, ce qui démontre que les résultats obtenus avec le nutramigen ou avec le casec sont dûs à la présence d'impuretés, notamment de protéines solubles. L'adjonction au soja de quelques milligrammes de protéines du lactosérum entraîne une reprise rapide de la diarrhée et de la stéatorrhée. Les troubles sont encore majorés si on donne de la betalactoglobuline (8 mg. soit environ 1' équivalent de 3 ml. de lait). En revanche, avec l'alphalactalbume (3 mg. soit 3 ml. de lait), les selles restent normales. L'intolérance porte donc sur une seule protéine. Celle-ci, même en très faible quantité, provoque instantanément une diarrhée chronique avec stéatorrhée très importante. L'hydrolyse acide ou enzymatique de la betalactoglobuline ne modifie pas la toxicité, ce qui explique la persistance des troubles avec le lait pasteurisé ou le lait en poudre, malgré la dénaturation de la protéine par la chaleur.

2° - L'observation de FREZAL & REY

Il s'agit d'une petite fille dont les troubles ont débuté à deux mois, au moment du sevrage, par des vomissements, de la diarrhée puis de la fièvre. Ces symptômes motivent son hospitalisation aux Enfants Malades à Paris à l'âge de 2 mois 1/2. Ils sont rapportés, pendant les premières semaines de son séjour dans le service, à une infection à Salmonella qui est traitée par le chloramphénicol et la néomycine. Cependant, dans les semaines et mois qui suivent, le poids reste stationnaire (4 Kgs), l'abdomen est ballonné, les selles restent liquides, l'absorption intestinale est perturbée. Aussi, à 8 mois, après un essai infructueux de régime sans gluten, pendant 2 mois, le lait de vache est remplacé par du lait de femme. Les troubles digestifs disparaissent, la croissance staturo-pondérale reprend et l'état général se transforme. Elle reste à cette alimentation de façon exclusive pendant 18 mois. Toutes les tentatives faites pendant cette période pour modifier son régime se soldent par un échec. A partir de l'âge de 2 ans et 4 mois, différents aliments sont successivement donnés : de la farine de maïs, des bananes, des légumes verts, des pommes de terre puis de la viande et enfin du lait de vache à doses très progressives. Toutes ces substances sont parfaitement tolérées. Actuellement, à l'âge de 3 ans, elle est à une alimentation normale.

Trois séries d'expériences ont été réalisées :

- entre 12 et 20 mois, 3 tentatives de diversification du régime ont été faites pendant des périodes d'environ un mois avec du lait de vache, du riz et enfin du soja.
- entre 20 et 24 mois, la sensibilité aux différentes protéines du lait de vache (caséine, protéines solubles, betalactoglobuline, alphacaséine, et B.S.A.) a été précisée au cours d'essais à court terme (3 jours).
- enfin, la quantité minimum de protéines nécessaires pour déclencher les troubles a été mesurée.

Deux types de réaction ont été mis en évidence :

- une réaction immédiate (moins d'une heure) correspondant à peu près à un choc anaphylactique.
 - une réaction secondaire avec constitution progressive de lésions histologiques de la muqueuse et d'un syndrome de malabsorption intestinale.
- Après 2 ou 3 semaines, le poids des selles et la stéatorrhée augmentent à nouveau, la courbe de poids s'infléchit, les épreuves d'absorption s'altèrent, les villosités intestinales s'atrophient.

MURRAY DAVIDSON

	Lait de vache entier	Sobee (Soja)	Nutramigen (casec Hydrolysé)	Sobee + casec	Caséine Purifiée	Sobee + Protéines solubles	Sobee + α lactalbumine (3 mg)	Sobee + β lactoglobuline (8 mg)
selles g./ 24 heures	diarrhée 200	N 75	diarrhée 150	diarrhée 150	N	diarrhée 100	N 80	diarrhée 150
stéatorrhée g./24 heures	46	5	13	17	N	12	5	15

	Caséine (ml. de lait vache)			β Lactoglobuline			α Lactalbumine		
	120	2	2	120	2	I	120	2	I
choc	+			+++	+	+	++	+	+
vomissements	+			+++	+	+	++	+	+
diarrhée				+					
stéatorrhée	6 à 4,2			20	N	N	6,3		

En dépit de leur diversité apparente, toutes ces observations présentent de nombreux points communs qui permettent de dire qu'il s'agit bien de la même maladie, même si certains auteurs l'ont mieux définie que d'autres. Mieux que de longues explications, le tableau suivant résume les similitudes. Mais c'est, comme toujours, à l'explication pathogénique qu'il appartiendra de mettre en évidence son identité, bien que les observations privilégiées réalisées dans de bonnes conditions expérimentales en fournissent déjà une excellente définition.

	ACC. IMMEDIATS					SYMPTOMES					
	Shok	Diarrhée	Vomissements	Stéatorrhée	Rash cutané	Diarrhée	Vomissements	Douleurs abdominales	Refus de nourriture	Mauvaise prise de poids	Signes radiologiques
Syndromes céliques ⁺ typiques						+	+		+	+	+
Allergies digestives (SARLES, BRETON & DUBOIS)	+	+	+		+	+		+	+		+
BIGLER "milk allergy" 1955 Pediat. Clin. N.America						+	+	+		+	
GERRARD et coll. "milk allergy" 1963 Clinical Pediatrics (21 cas)						+	+			+	
GERRARD et coll. "milk allergy" 1967 Canadian Medical Ass. (150 cas)					+	+	+	+			
JOYCE et GRYBOSKI "milk allergy" 1967 Pediatrics (21 cas)	+	+	+			+	+			+	
KUITUNEN et coll. "malabsorption syndrome induced" (6 cas) 1965						+	+			+	
STANFIELD "Cow's milk allergy" Acta paediatrica 1959	+	+	+			+	+			+	
MURRAY DAVIDSON "malabsorption defect induced by lactaglobulin" 1965						+			+	+	-
FREZAL et REY "intolérance à la lactoglobuline" 1964	+	+	+	+		+					+
LALANDE et coll. "intolérance au lait de vache" (6 cas) 1967	+	+	+	+		+				+	+
CHAUBIER "accidents anaphylactiques" thèse de Paris 1967	+	+	+		+				+		

RETARDES

BILAN
ALLERGOLOGIQUE

Lésions histologiques	DIETETIQUE		Signes extra G.I.	Stéatorrhée	SELLES			Hyperglycémie plate	autre manifestat. allergique			Skin test	BILAN ALLERGOLOGIQUE
	Suppression	Réintroduction			Mucus	Eosino	Sang		associée	ultérieure	familiale		
+	+	+		+				+					
	+	+	+	+		+					+	+	
	+	+			+		+						
	+	+	+						+	+	+	?	
	+	+	+				+						
+	+	+			+		+			+	+		
+	+	+									+		
	+	+		+					+				
-	+	+		+		-						+	-
	+	+		+					-				
	+	+		+					-				+
+	+	+					+			+	+	+	+

IV - PATHOGENIE

L'existence d'accidents immédiats et retardés évoque inévitablement les états d'hypersensibilité, qui comprennent justement ces deux sortes d'états :

- l'hypersensibilité de type immédiat encore appelée allergie vasculo-humorale, dont les caractères principaux sont : une sensibilité marquée par des phénomènes de crise, d'apparition brutale, une réaction immédiate à l'introduction intra-cutanée de l'immunogène, des phénomènes d'ordre vasculaire, la présence d'anticorps dans les humeurs des sujets atteints.
- l'hypersensibilité de type retardé ou allergie cellulaire dont les caractères principaux sont : une réponse d'apparition lente et de durée prolongée à l'introduction de l'allergène, la grande importance des cellules porteuses des facteurs immunologiques, l'absence d'anticorps décelables.
- le phénomène d'ARTHUS avec mise en jeu d'anticorps précipitants, nécessitant la présence de complément, produisant des lésions de type inflammatoire avec migration cellulaire.
- enfin, il existe des états mal définis qui semblent impliquer à la fois plusieurs des mécanismes décrits dans l'hypersensibilité immédiate et retardée.

Pour pouvoir impliquer une sensibilisation par un allergène exclusivement introduit par voie digestive, il faut admettre le passage sous forme intacte de la protéine responsable à travers la paroi du tube digestif, encore que l'apparition du pouvoir antigénique pourrait résulter de la dégradation enzymatique d'une grosse molécule.

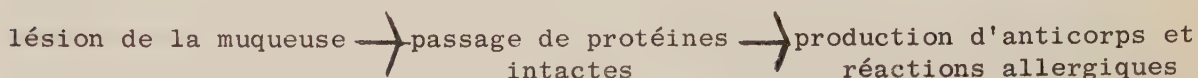
I°- Ce passage à travers la paroi digestive a été démontré par plusieurs auteurs et en particulier par HALPERN, LAGRUE et BRANELLEC (80, 81). Chez l'animal, l'absorption prolongée de blanc d'oeuf chez le lapin entraîne en quelques semaines l'apparition de précipitines spécifiques dans le sérum et l'emploi d'anti-sérum spécifique permet de démontrer la présence d'antigènes non dégradés une à deux heures après l'absorption. Chez les cobayes, des lapins et des chiens on peut obtenir une sensibilisation par voie orale à des protéines étrangères et on déclenche un choc par injection intra-veineuse deux ou trois semaines plus tard. Inversement, on peut obtenir la sensibilisation par injections intra-musculaires ou intrapéritonéales et provoquer le choc par ingestion. On a même pu obtenir la sensibilisation et le choc par voie orale (RATNER 136). Enfin, après administration orale de grandes quantités de protéines, le sang et les urines des animaux ainsi traités contiennent suffisamment de protéines pour pouvoir induire une sensibilisation spécifique chez un autre animal. Chez les lapins recevant par voie orale de l'ovalbumine ou de la sérum-albumine à la dose de 4 gr. par ingestion, la présence de la protéine non dégradée peut être démontrée

dans le sang ou les urines par précipitation spécifique (Ring-test, méthode d'OUCHTERLONY, anaphylaxie cutanée passive au cobaye). Chez le nourrisson, la présence de protéines alimentaires dans le sérum une à deux heures après ingestion peut être démontrée par la réaction de précipitation spécifique, et surtout par la réaction de fixation du complément (LIPPARD II3). Cette absorption survient non seulement pour des aliments inhabituels aux nourrissons (blanc d'oeuf, sérum de moutons, amende) mais surtout pour les protéines du lait de vache. Chez le nourrisson normal on retrouve une heure après ingestion de lait de vache bouilli de la caséine non dégradée dans le sérum, et cela dans 80 % des cas. Cette absorption est quantitativement non négligeable comme le montrent les résultats apportés par GRUSKAY et COOKE : 0,02% de la quantité ingérée. Chez des nourrissons convalescents d'épisodes diarrhéiques, la quantité d'ovalbumine présente dans le sérum est beaucoup plus importante : 0,10 % de la quantité ingérée, soit cinq fois plus. En effet, l'intensité de l'absorption des protéines alimentaires non dégradées va varier selon la nature de ces protéines, la plus ou moins grande perméabilité des cellules intestinales et selon l'importance de l'attaque enzymatique digestive. Plus l'attaque est rapide et complète, moins grand est le risque de passage de protéines non dégradées. L'ébullition et l'homogénéisation du lait, ou la préparation du lait sec dénaturent également les protéines. Si l'attaque enzymatique digestive constitue un des facteurs importants limitant le passage de protéines intactes, le nourrisson, dont l'équipement enzymatique n'a pas atteint sa maturation est particulièrement défavorisé. La perméabilité des cellules intestinales varie selon l'âge. Elle est maximale à la naissance et décroît progressivement. Elle est considérablement augmentée dans les circonstances pathologiques, en particulier au cours et au décours des infections gastro-intestinales aiguës. Toute cause de stase intestinale favorise également le passage des protéines alimentaires. Il faut un temps minimum après le début du repas pour que les sécrétions gastro-intestinales commencent. Ainsi, l'absorption le matin à jeun d'une grande quantité de lait par un nourrisson va être suivie du passage d'une fraction non négligeable de protéines intactes. Ce phénomène, qui n'a aucune importance métabolique est en revanche suffisant pour susciter la production d'anticorps contre les protéines ingérées. Les doses d'antigène absorbées sont même bien supérieures à ce qui est nécessaire pour déclencher un tel phénomène.

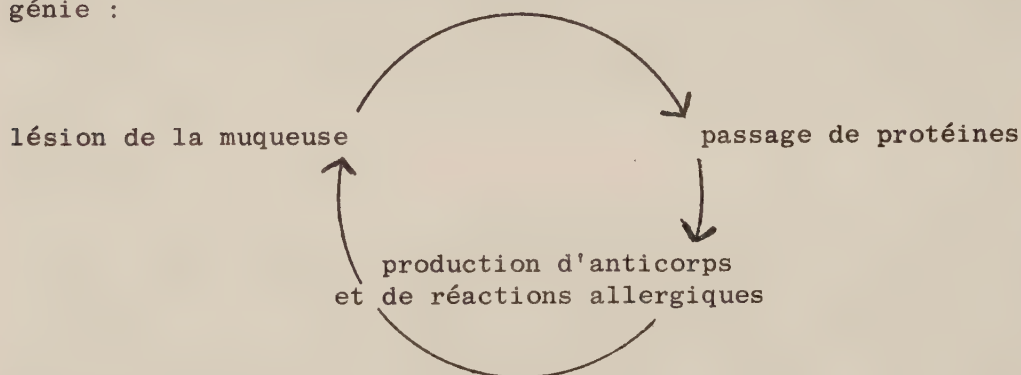
2°- La recherche d'anticorps circulants, nous l'avons vu, a souvent été positive. Les antigènes employés étaient : le lait de vache total, les protéines solubles, l'alpha caséine, l'alpha-lactalbumine, la sérum-albumine bovine, et la betalactoglobuline. On retrouve très fréquemment des anticorps contre la fraction soluble chez l'ensemble des sujets atteints d'intolérance ainsi que chez des témoins sains. On ne constate qu'exceptionnellement des anticorps contre la caséine en dehors des cas d'intolérance clinique au lait. Mais un taux très élevé d'anticorps contre la

betalactoglobuline est constamment retrouvé chez les enfants atteints d'intolérance, alors qu'il est nul ou très faible dans les maladies céliaques et chez les témoins. Ces résultats confirment les expériences cliniques comme celles de MURRAY-DAVIDSON et de FREZAL & REY.

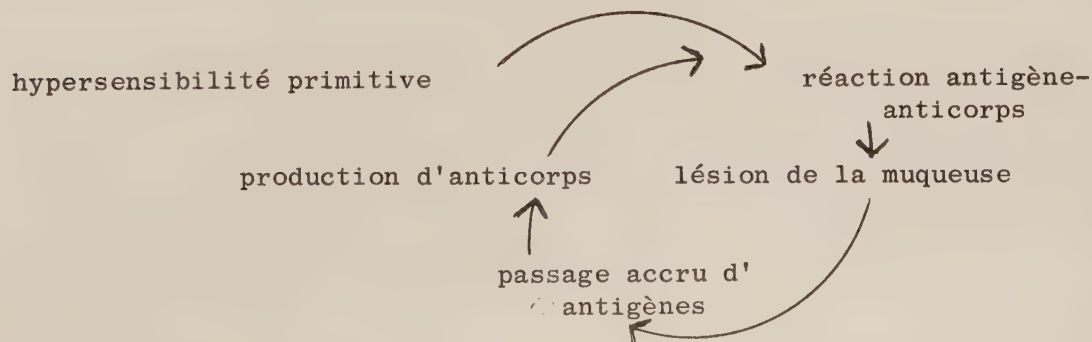
Dans ces conditions, il semble que l'on ait tous les éléments d'une chaîne pathogénique simple de nature immunologique :



Il est même permis de penser que la réaction antigène-anticorps produit des lésions inflammatoires qui entretiennent la lésion de la muqueuse et prolongent la maladie. Le phénomène d'ARTHUS cadre parfaitement avec cette explication. La suppression prolongée du lait et une éventuelle action thérapeutique locale permettraient de rompre le cercle vicieux de la pathogénie :



Cependant, la réintroduction du lait après guérison de la lésion intestinale ne devrait plus produire de troubles. Or, on l'a vu, les troubles réapparaissent lors de la réintroduction du lait, même après une très longue période d'omission. D'autre part, la précocité des premiers symptômes dans la plupart des cas, quelquefois deux jours après la naissance, ne permet pas d'incriminer une lésion intestinale primitive. C'est au contraire l'existence primitive d'une intolérance qui produit une lésion intestinale non définitive, guérissant sous l'action du régime au même titre que les troubles de malabsorption. La lésion intestinale ne peut alors être la cause pathogénique initiale ni même essentielle, mais permettant le passage accru d'antigènes non dégradés, elle est un facteur de chronicisation, et le cercle pathogénique serait le suivant :



La lésion fixerait les anticorps circulants, devenant le siège privilégié de la réaction antigène-anticorps. Ainsi s'expliqueraient les observations dans lesquelles la recherche d'anticorps est restée négative, par une importante fixation locale de ceux-ci. C'est ce qu'on a pu réaliser expérimentalement chez le lapin sensibilisé par des injections répétées d'ovalbumine. En produisant une lésion locale, par exemple du colon, par un lavement de formol, on fixe les anticorps dans le tissu lésé. A la suite d'une introduction ultérieure par voie parentérale ou par ingestion, la réaction antigène-anticorps se déroule à l'endroit de fixation des anticorps, c'est-à-dire à l'endroit de la lésion intestinale.

D'autre part, les techniques utilisées ne mettent en évidence que des anticorps du type précipitant, qui appartiennent au groupe des Ig. G. On sait que ces anticorps, qui fixent le complément, ne déterminent pas de sensibilisation de type anaphylactique, qui met en jeu des anticorps de type Ig. E. C'est un argument de plus en faveur d'une sensibilisation de type ARTHUS. Mais le phénomène d'ARTHUS, à réponse plus lente, explique moins bien que l'anaphylaxie les accidents immédiats. Il faut donc supposer l'existence d'un état d'hypersensibilité complexe impliquant à la fois les deux mécanismes. Les tests cutanés sont en faveur de l'existence d'un phénomène d'anaphylaxie associé au phénomène d'ARTHUS. C'est aux tests de transmission cutanée passive de type PRAUSNITZ-KUSTNER et à l'identification immunoélectrophorétique des anticorps qu'il appartiendra de montrer la présence simultanée des Ig. E et des Ig. G.

Il reste à expliquer :

1°- pourquoi alors que la muqueuse intestinale de tous les nourrissons laisse passer une quantité suffisante d'antigènes, seuls quelques-uns font des accidents d'intolérance. On n'a pu proposer actuellement que des hypothèses : les accidents ne surviennent pas lorsque passent avec les protéines des fractions plus petites résultant de la dégradation enzymatique et agissant en tant qu'haptènes et bloquant la réaction. Ou bien, il faudrait supposer chez les tolérants une immaturité ou une paralysie immunologique qui serait physiologique. Ou encore, il existerait un équilibre allergique entre l'organisme sensibilisé et l'allergène. Une hypothèse séduisante a été donnée par LALANDE en 1965 : certains sujets auraient dans leur équipement génétique la faculté de développer préférentiellement des anticorps de type sensibilisant vis-à-vis d'allergènes définis et, parmi la multitude de ceux-ci, la betalactoglobuline. Ces sujets synthétiseraient dès leur premier contact avec l'allergène des anticorps en abondance et à l'occasion d'une irritation quelconque, ces anticorps viendraient se fixer sur certains tissus riches en antigènes, entraînant leur altération.

2°- comment se fait la sensibilisation avant tout contact avec l'allergène, puisqu'on observe des accidents dès la première ingestion. On a incriminé une sensibilisation in-utéro. Il n'est pas rare, en effet, de noter une consommation excessive de lait par la mère durant la grossesse. On a parfois pu mettre en évidence des anticorps-anti-caséine dans le sang du cordon ombilical. Mais on a toujours utilisé la méthode d'hémagglutination passive, méthode très sensible et qui, encore une fois, ne mettrait en évidence que des Ig. G.

Elle répond à trois préoccupations :

- 1°- devant un groupe de symptômes évocateurs, assurer le diagnostic.
- 2°- mettre en jeu une thérapeutique simple puisqu'essentiellement diététique.
- 3°- il ne faut toutefois pas négliger l'intérêt scientifique des sujets atteints de cette maladie, dont la pathogénie laisse encore une large place aux hypothèses. Chaque fois que l'on progressera dans cette voie, on apportera un élément précieux à l'exploration de ce vaste domaine que sont les maladies de la digestion-absorption chez le nourrisson.

Assurer le diagnostic : Après élimination de quelques étiologies banales et fréquentes, on se trouve conduit, devant une diarrhée chronique ni infectieuse ni parasitaire, à envisager toutes les causes possibles de malabsorption. L'apparition précoce de la maladie, coïncidant avec l'introduction de l'allaitement artificiel, évoque l'intolérance au lait. Il est aisé d'éliminer une fibrose kystique du pancréas par le test à la sueur. L'intolérance au lait de vache est affirmée par le résultat de son exclusion du régime. La réintroduction du lait de vache est rapidement suivie d'une rechute qu'il est inutile de prolonger. Un moyen simple et sûr de confirmer le diagnostic est de mettre en évidence des anticorps contre la betalactoglobuline par l'anaphylaxie cutanée passive. Le régime d'exclusion (alimentation au sein, lait de femme ou préparation à base de soja : végéla B) est alors maintenu jusqu'à l'introduction précoce d'aliments diversifiés et essai d'une désensibilisation qui n'est guère qu'une variante de la tolérance spontanée qui finit par s'établir vers l'âge de trois ans en moyenne, avec pour limites extrêmes : 6 mois et 5 ans. On aboutit ainsi à des enfants normalement développés et dont le régime est normal.

La désensibilisation : par voie sous cutanée, elle a donné lieu à des accidents graves. Elle se fait maintenant par voie orale, après une longue période de régime d'exclusion, sous surveillance rigoureuse. On débute par des doses extrêmement faibles et l'augmentation est très progressive et surtout très régulière. Des paliers peuvent être observés s'il se produit un incident. Le premier jour l'enfant recevra 10 gouttes d'une solution de lait à la concentration de 10^{-6} , qui est doublée le lendemain, puis quadruplée. Au bout de quatre jours, la concentration est de 10^{-5} , etc... Au vingtième jour, l'enfant reçoit 1 cc de lait pur. Au trentième jour, il en prend 150 : la tolérance est acquise. Mais il est alors nécessaire de poursuivre une administration quotidienne régulière, du moins pendant quelque temps. Il s'agirait, en effet, plus d'une accoutumance que d'une véritable désensibilisation. L'apparition d'une diarrhée à un moment quelconque doit faire suspendre immédiatement la prise de lait.

Le régime :

Le lait de femme, soit par l'alimentation au sein, soit en provenance des lactariums, semble pratiquement toujours toléré. Les très exceptionnels cas d'intolérance n'ont pas été établis dans des conditions rigoureuses.

On a pu observer des intolérances au lait de chèvre (168).

Les divers tritements que l'on fait subir au lait de vache (ébullition, préparation des laits secs, homogénéisation, stérilisation et upérisation) en dépit de nombreuses controverses (56, 115, 137) ne permettent pas d'obtenir un aliment utilisable avec sécurité par les enfants intolérants. Si la plupart des protéines sont altérées par la chaleur, inégalement d'ailleurs, nous avons vu que, même hydrolysée, la betalactoglobuline conserve sa toxicité.

L'alimentation artificielle sera donc à base de produits végétaux, tels le végélact B, utilisable en biberons et bouillies liquides, en attendant l'introduction précoce d'une alimentation diversifiée.

Il conviendra de se méfier des préparations industrielles qui peuvent, contrairement aux indications portées, être contaminées par la betalactoglobuline.

VI - CONCLUSIONS

L'intolérance au lait de vache est une entité à part de la pathologie gastro-intestinale du nourrisson. Sa pathogénie n'est pas encore très claire : elle entre dans le cadre des maladies de la digestion-absorption et elle implique certainement des processus immunologiques d'hypersensibilité.

Sa fréquence ne peut encore être appréciée, mais elle n'est pas du tout exceptionnelle et pourrait être plus souvent observée que l'intolérance au gluten (maladie céliaque).

A côté des accidents immédiats bien connus, elle comporte toute une symptomatologie chronique où prédominent la diarrhée avec malabsorption et un mauvais développement staturo-pondéral.

Il importe d'en assurer le diagnostic car le retard apporté aux mesures diététiques peut être lourd de conséquences.

La diététique par exclusion du lait de vache et de ses dérivés, en attendant la tolérance qui finit par s'établir vers l'âge de trois ans, est la base de la thérapeutique.

Vu le Doyen :

G. BROUET

Vu le Président :

BLANCHER

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de PARIS

Monsieur MALLET

VII - BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ALARCON, SENOVIA, HERSCOVIC, WAKIN, GREEN et SCUDAMORE
 présence of circulating Antibodies to gluten and milk fractions
 in patients with non tropical sprue
 American Journal of medicine 36 : 485 1964
- 2 - ANDERSON A.F. et SCHLOSS O.M.
 Allergy to cow's milk in infants with nutritional disorders
 American Journal of Diseases of children 26 : 451 1923
- 3 - ANDERSON A.F., SCHLOSS O.M. et MYERS G.
 Intestinal absorption of antigenic protein by normal infants
 Proceedings of the society for experimental biology and medicine
 26 23 : 180 1925
- 4 - ANDRESEN A.F.R.
 Les manifestations allergiques dans le tube digestif
 gastroenterology 23 I : 20 1953
- 5 - ASHBY H.T.
 Acute Sensitization in an infant to cow's milk protein
 Archives of Disease in Childhood 4 : 264 1929
- 6 - BARNATHAN
 Anaphylaxie alimentaire : thèse de Paris 1911
- 7 - BAUER J.
 Über den Nachweiss der präcipitablen Substanz der Kuhmilch
 in Blute atrophischer Säuglinge
 Berl. Klin. Wschr 5 : 214 1906
- 8 - BERGER E.
 Antikörper gegen Nahrungsmittel
 Annales Paediatrici 181 : 295 1953
- 9 - BERGER E.
 Antikörper gegen Nahrungsmittel
 Moderne probleme der paediatric 2 : 213 1957
- 10 - BERGER E. et BAUER Rch.
 Antikörper gegen Nahrungsmittel
 Experientia 15 : 100 1959

- II - BERGER E. et BAUER Rch.
Diaplacentare passage und Eigenschaften von Kuhmilch
haemagglutinierenden Antikörpern
Medicina Experimentalis I 37 1959
- I2 - BERGER E.
Immunochemische Untersuchungen mittels des Haemagglutinations
Testes bei Nahrungsmittel Antigenen und Antikörpern
Schweizer zeitschrift für allgemeine Pathologie und Bakteriologie
22 : 67 1959
- I3 - BERGER E., BURGİN-WOLFF A. et JUST M.
Der Nachweiss praecipitierender casein Antikörper in Agar
Experientia 18 : 40 1962
- I4 - BERGER E. et FREUDENGERG
Ist die Cöliakie durch Allergie gegen Gliadin bedingt ?
Schweizerische medizinische vochenschrift 95 : 549 1963
- I5 - BERNARD JC.
L'allergie alimentaire et digestive
A propos du premier congrès international de Vichy
Gazette des Hôpitaux Paris 34 : 1517 1963
- I6 - BERNARD R., COIGNET J., ROUSSEL A., MARIANI R., ROUBY R.
Les manifestations atypiques de l'intolérance à la
gliadine chez l'enfant
XIX^e congrès de l'association des pédiatres de langue française
- I7 - BIGLER J.
Milk allergy : diarrhea, vomiting and colic in infants
2 : 503 1955
- I8 - BINDER HJ., GRYBOSKI JD., THAYER W.R., SPIRO H.M.
Intolerance to milk in ulcerative colitis
American Journal Dig Dis. II : 858 1966
- I9 - BLOCK H.
Celiac syndrome due to gastrointestinal allergy
Archives of Pediatrics (New-York) 66 : 54 1949
- 20 - BOYDEN SV.
The adsorption of proteins on erythrocytes treated
with tannic acid
Journal of experimental Medecine 93 : 107 1951
- 2I - BRANDBORG L.L., RUBIN CE., and QUINTON W.E.A.
A multipurpose instrument for suction biopsy of the
esophagus, stomach, small bowel and colon
Gastroenterology 37 : I 1959

- 22 - BRETON A. et DUBOIS O.
L'allergie alimentaire en pédiatrie
Pédiatrie (Lyon) 12 : 413 - 535 - 647 et 899 1957
- 23 - BUFFARD P. et GILLY R.
A propos d'une observation d'allergie au lait chez le
nourrisson. Intérêt de la radiographie pour le diagnostic.
Archives des maladies de l'appareil digestif 1953
- 24 - BURRAGE WS., BURGIN LB., WANG DMC. et IRWIN JW.
Allergy in infancy and Childhood
Pediatrics Clinic North America 38 5 6 : 1273 1954
- 25 - BURGIN-WOLFF A. et BERGER E.
Die Bildung von Antikörpern gegen verschiedene Kuhmilch-
proteine bei Neugeborenen, Kindern, Erwachsenen und Graviden
Experientia (Basel) 19 : 22 1963
- 26 - BURGIN-WOLFF A. et JUST.
Die Bedeutung des Nachweises präzipitierenden Antikörper
gegen einzelne Proteine der Kuhmilch
Schweiz. Med. Wschr. 93 : 760 1963
- 27 - CHAPTAL J JEAN R., DOSSA D. et BONNET H.
Maladie céliaque par intolérance à la gliadine de froment
et d'avoine et aux produits lactés
Pédiatrie 12 : 737 1957
- 28 - CHAPTAL J., JEAN R., DOSSA D. et MEYLAN P.
Diarrhées chroniques ni infectieuses ni parasitaires
du nourrisson
Archives françaises de Pédiatrie 19 : 4 1962
- 29 - CHAUBIER R.
Les accidents de choc anaphylactique par ingestion de
lait de vache chez le nourrisson
Thèse de Paris dactylographiée 368 1967
- 30 - CLEIN NW.
Cow's milk allergy in infants
Annals Allergy 9 : 195 1951
- 31 - CLEIN NW
Cow's milk allergy in infants
Pediatrics clinic North America 949 1954
- 32 - COE J. et PETERSON R.
Sudden unexpected death in infancy and milk sensitivity
Journal of Laboratory and Clinical Medicine
62 : 477 1963

- 33 - COHEN MB. et BREITBART J.
Infantile pyloric obstruction. its allergic nature
American Journal of Dis of Childr. 38 : 741 1929
- 34 - COLE W. et DEES SC.
Allergenic properties of milk and milk proteins
A study of anaphylaxis in guinea pigs
The Journal of pediatrics 63 : 256 1963
- 35 - COLLINS-WILLIAMS C.
Cow's milk allergy in infants and children
International Archives of Allergy 20 : 38 1962
- 36 - COLLINS-WILLIAMS C. et RATNER B.
Arute allergic reactions to cow's milk
Annals of allergy 13 4 : 415 1955
- 37 - COLLINS-WILLIAMS C.
The incidence of milk allergy in pediatric practice
from Toronto
Journal of Pediatrics 48 : 39 1956
- 38 - COX WM.
Report of immunologic studies demonstrating absence
of beta lactoglobulin in amigen
- 39 - CROWLE AJ.
A simplified micro double-diffusion agar precipitin
technique
Journal Lab. Clin. Med. 52 : 784 1958
- 40 - CUTLER Ci.
Antigenic properties of evaporated molk
JAMA 92 : 964 1929
- 41 - DARCY DA.
A quantitative application of the agar diddusion plate.
the estimation of specific proteins in the serum
Immunology 3 : 325 1960
- 42 - DAVIDSON M., SLEISENGER MH., ALMY TP and LEVINE SZ.
Studies of distal colonic motility in children
Pediatrics 17 : 807 1956
- 43 - DAVIDSON M. and BURNSTINE R.
Steatorrhea related to a factor in cow's milk
American Journal of dis. of child. 93 : 45 1957
- 44 - DAVIDSON M, BURNSTINE RC., KUGLER MM., BAUER CH.
Malabsorption defect induced by ingestion of beta lactoglobulin
the journal of Pediatrics 66 : 545 1965

- 45 - DAVIDSON M.
the celiac syndrome
Pediatrics 21 : 508 1958
- 46 - DEES SC.
Allergy to cow's milk
Pediatrics Clinic North America 6 : 881 1950
- 47 - DUDEK B.
A study of ulcerative colitis and circulating
antibodies to milk proteins
Gastroenterology 49 : 544 1965
- 48 - EBEL D.
Über die Permeabilität der Darmschleimhaut für
artfremde Proteine
Zeitschrift für Kinderheilkunde 79 : 8 1957
- 49 - FALLSTROM SP.
Cow's milk induced malabsorption as a precursor of
gluten intolerance
Acta Paediatr. Scand. 54 : 101 1965
- 50 - FIASO.
L'enteropathie allergique
Presse Médicale 67 7 : 251 1959
- 51 - FINKELSTEIN H.
Kuhmilch als Ursache Akuter Ernährungsstörungen bei Säuglingen
Monatschrift für Kinderheilkunde 4 : 65 1905
- 52 - FLATTOT M.
L'intolérance pour le lait chez le nourrisson
Thèse de Lyon 1944
- 53 - FONTAINE G.
Contribution à l'étude de la mort subite du nourrisson:
la sensibilisation aux protéines du lait.
Annales de médecine légale 43 : 262 1963
- 54 - FONTAINE G., DELECOUR M., WALBAUM R., LELONG M., FARRIAUX JP.,
CUVELIER R. et DEHAEME Ph.
Les anticorps anti lait de vache. Problèmes posés par leur
détection et leur interprétation
pédiatrie (Lyon) 19 : 807 1964
- 55 - FONTAINE G., WALBAUM R., LELONG M. et FARRIAUX JP.
Signification des anticorps circulants vis-à-vis des
protéines du lait de vache chez l'enfant.
Numéro spécial d'allergologie infantile
Médecine infantile 71 I : 65 1964

- 56 - FONTAINE G., LESAGE B. et FARRIAUX JP.
La place du lait évaporé dans l'alimentation du nourrisson
allergique
Pédiatrie (Lyon) 21 : 769 1966
- 57 - FREZAL J. et REY J.
L'intolérance à la betalactoglobuline
Journées pédiatriques 91 : 1964
- 58 - FRIEDLANDER S. et FRIEDLANDER A.
Observations on basophil degranulation as indicator of
antigen-antibody reaction
the Journal of allergy 35 : 361 1964
- 59 - FRIES JH.
Milk allergy : diagnostic aspects and the role of milk
substitues
JAMA 165 : 1542 1957
- 60 - GARNIER J.
Mise au point sur la séparation, l'identification et le dosage
des protéines du lait de vache à l'exclusion des caséines.
Annales de biologie animale Biochimie Biophysique
4 : 163 1964
- 61 - GERRARD JW., HEINER Dc., IVES E.J. and HARDY L.W.
Milk allergy : recognition, natural history and management
Clinical Pediatrics 2 : 634 1963
- 62 - GERRARD JW.
Milk allergy : clinical picture and familial incidence
Canadian Medical Association Journal 97 : 780 1967
- 63 - GLASER J. et JOHNSTONE D.E.
the use of meat as the source of protein in milk substitutes
in allergic gastrointestinal disorders of early infancy
Annale of allergy 10 : 564 1952
- 64 - GLASER J.
the use of strained meats as the protein basis for milk
substitutes in the treatment of milk allergy
New-York Journal of Medicine 43 : 2399 1943
- 65 - GOLD E., FREDERICK C., ROBBINS MD.
the signifiance of milk antibodies
Pediatrics 35 : 569 1965
- 66 - GOLD E. et GODEK G.
Antibody to milk in serum of normal infants and infant
who died suddenly and unexpectedly

- 67 - GOLDBRABER MB. et KIRSNER JB.
L'histopathologie de l'état d'hypersensibilité
expérimentale du tube digestif
- 68 - GOLDMANN AS., ANDERSON JR., SELLERS WA., SAPERSTEIN S.,
KNIKER WT., HALPERN SR. et COLL.
Milk allergy
I - Oral challenge with milk and isolated milk proteins
in allergic children
II - Skin testing of allergic and normal children with
purified milk proteins
III- Immunological studies with sera from allergic and
normal children
Pediatrics 32 : 572 1963
- 69 - GRAY I., HARTEN M. et WALZER M.
Etudes sur l'hypersensibilité muqueuse iléale et colique
de l'homme passivement sensibilisée
Annals of internal Medicine 13 : 2050 1940
- 70 - GRUSKAY FC. et COOKE R.
The gastrointestinal absorption of unaltered protein in
normal infants and children recovering from diarrhea
Pediatrics 16 : 763 1957
- 71 - GRYBOSKI JD., BURKLE F., HILLMAN R.
Milk induced colitis in an infant
Pediatrics 38 : 299 1966
- 72 - GUGLER E., BEIN M. et MURALT G.
Über immuno-electrophoretische untersuchungen an
Kuhmilch proteine
Schweiz Med. Wschr. 89 : 1172 1959
- 73 - GUNTHER M., ASCHAFFENBURG R., MATTHEWS RH., PARISH WE.
et COOMBS RRA.
The level of antibodies to the proteins of cow's milk
in the serum of normal human infants
J. Immunology (Oxford) 3 4 : 296 1960
- 74 - GUNTHER M., CHEEK E., MATTHEWS RH. et COOMBS RRA.
Immune response in infants to cow's milk proteins
taken by month
International archives of allergy and applied immunology
21 : 257 1962
- 75 - GUTMANN R.
Les intolérances digestives. Les troubles digestifs
à type d'anaphylaxie
Presse Médicale 1654 1932

- 76 - GYORGY P., MORO E., WITEBSKY E.
Milch antikörper im serum von Säuglingen
Klin. Wschr. IO : 82I 193I
- 77 - HAFTER E.
Problèmes diagnostiques posés dans l'allergie alimentaire
Acta Gastroentéro. Belgica I6 , 8, 9, : 540 1953
- 78 - HAFTER E.
Procédés diagnostiques dans les allergies digestives
Arch. des maladies de l'app. digestif 45 : 636 1956
- 79 - HALBERSTADT
Über idiosynkrasie der Säuglinge gegen Kuhmilch
Archiven für Kinderh. IO5 19II
- 80 - HALPERN BN., LAGRUE G., LAGRUE R. et BRANELLEC A.
Recherches sur la perméabilité du tractus digestif et sur
le processus de sensibilisation à des protéines étrangères
par voie digestive chez l'animal et chez l'homme
Revue française d'allergie I II I 196I
- 8I - HALPERN BN., LAGRUE G. et Madame LAGRUE R.
Le rôle des facteurs enzymatiques digestifs dans le
déterminisme des allergies alimentaires
Médecine et Hygiène (Genève) 2I : 776 1963
- 82 - HALPERN BN., JACOB M., BINAGHI R. et PARLEBAS J.
Mise en évidence et dosage des anticorps allergiques
par l'hémagglutination in vitro dans les syndromes
allergiques humains et expérimentaux
Revue française d'allergie 4 2OI 196I
- 83 - HARTMANN L. et TOILLIEZ M.
Microméthode d'étude en gélose de la réaction antigène-
anticorps (variante du procédé d'OUCHTERLONY)
Revue française clin. et biol. 2 : 197 1957
- 84 - HEINER DC., LAHEY ME., WILSON JF., GERRARD JW.
SCHWACHMAN H. et KHAW KT.
Precipitins to antigen of wheat and cow's milk in
celiac disease
The journal of pediatrics 6I : 8I3 1962
- 85 - HEINER DC. et LAHEY ME.
The celiac syndrome
Pediatrics clinic North America 9 : 4975 1962

- 86 - HEINER DC., SEARS JW. and KNIKER WT.
Multiple precipitins to cow's milk in chronic
respiratory disease
Amer. journal of dis. of child. IO3 : 634 I962
- 87 - HEINER DC., WILSON JF. et LAHEY ME.
Sensitivity to cow's milk
JAMA I89 : 563 I964
- 88 - HILL LW.
Immunologic relationship between cow's milk and goat's milk
The journal of pediatrics I5 : I57 I939
- 89 - HILL LW.
The production of nonetiological skin hypersensitivity
to foods by natural means in atopic persons
Journal of allergy I3 : 366 I942
- 90 - HINKLE NH., HONG R. and WEST CO.
Identification of the antigen and symptomatology of
children with precipitins to milk
Amer. Journal of dis. of child. IO2 : 449 I96I
- 91 - HOLLAND NH., HONG R., DAVIS NC. et WEST CD.
Significance of precipitating antibodies to milk
proteins in the serum of infants and children
The Journal of pediatrics 6I : I8I I962
- 92 - HOLT LE.
Celiac disease. What is it ?
Journal of pediatrics 46 : 369 I955
- 93 - HUTINEL V.
Intolérance pour le lait et anaphylaxie chez le nourrisson
La Clinique I6 : 4 I908
- 94 - IMMONEN P.
Precipitins to cow's milk and wheat proteins in
gastrointestinal disorders
Acta Paediat. Scand. (suppl.) I5I : IO4 I964
- 95 - JOHNSTONE DE.
Study of the significance of food antigen precipitins in
sera of food sensitive and normal children
Annals of allergy 2I : 206 I963
- 96 - JOYCE D. et GRYBOSKY MD.
Gastrointestinal milk allergy in infants
Pediatrics 40 : 354 I967

- 97 - KARCHER
Un cas d'anaphylaxie vraie au lait de vache
Nourrisson 38 : 191 I950
- 98 - KATZ J.
Milk precipitating substance in the stool in gastro-
intestinal milk sensitivity
New English Journal of Med. 278 : 1191 I968
- 99 - KATZ J., HERSKOVIC T., SPIRO HM. and GRYBOSKI JD.
Coproantibodies to milk in infants with milk induced
gastrointestinal bleeding
American Federation for Clinical Research
Atlantic city New Jersey
Clin. Res. 15 : 236 I967
- 100 - KAUFMANN HJ., LANTZ J. et BURGİN-WOLFF A.
Anathylactic Shock of the lungs triggered by micro-
aspiration of cow's milk : a form of sudden unexpected
death in early infancy
Annales paediatrici 200 : 20 I963
- 101 - KUITUNEN P., VISAKORPI JK. et HALLMAN N.
Histopathology of duodenal mucosa in malabsorption
syndrome induced by cow's milk
Annales paediatrici 205 : 54 I965
- 102 - KUNSTADTER RH.
Gastrointestinal allergy and the celiac syndrome
The journal of pediatrics 21 : 193 I942
- 103 - KUNSTADTER RH. et SCHULTZ A.
Gastrointestinal allergy and the celiac syndrome with
particular reference to allergy to cow's milk
Annals of allergy 11 : 426 I953
- 104 - LALANDE JA.
Etude des anticorps sériques contre la gliadine et les
protéines du lait de vache au cours de la maladie coeliaque
et de l'intolérance au lait de vache chez l'enfant
Thèse de Paris n° 711 I965
- 105 - LALANDE JA. HALPERN BN., KY NT., FREZAL J. et REY J.
Problèmes immunologiques dans la maladie coeliaque et l'
intolérance au lait de vache chez l'enfant
Revue française d'allergie 7 11 : 65 I967
- 106 - LAMY M., FREZAL J. et REY J.
Pathogénie de la maladie coeliaque
Médecine et Hygiène (Genève) 22 : 57 I964

- I07 - LAMY M., FREZAL J. et REY J.
Les stéatorrhées par troubles de l'absorption intestinale
XIX^e Congrès de l'Association des Pédiatres de langue
française Tome I 1963
- I08 - LAMY M., NEZELOF C., JOS J., FREZAL J. et REY J.
La biopsie de la muqueuse intestinale chez l'enfant
Presse Médicale 71, 25 : 1267 1963
- I09 - LAROCHE G., RICHET CH. et SAINT-GIRONS F.
L'anaphylaxie alimentaire (I vol.) Paris 1919
- II0 - LEWIS JH. and HAYDEN HC.
Effect of heat on the antigenic properties of milk
Amer. Journal of dis. of child. 44 : 1211 1932
- III - LEBALLE
Les accidents du choc anaphylactique par ingestion
de lait de vache
Journées pédiatriques 1967
- II2 - LEIBOVITZ H., GHESTER A., MARKOW H.
Etude sur l'allergie. Valeur critique respective des tests
cutanés et du résultat de l'ingestion d'aliments
JAMA 144 12 : 990 1950
- II3 - LIPPARD JW., SCHLOSS OM. et JOHNSON PA.
Immune reactions induced in infants by intestinal absorption
of incompletely digested cow's milk proteins
Amer. Journal of dis. Child. 51 : 562 1936
- II4 - LOVELESS MH.
Milk allergy : survey of incidence experiments with a masked
ingestion test with subject deemed sensitive to milk
Journal of Allergy 21 6 : 489 1950
- II5 - LUZ AQ. et TODD RT.
Antigenicity of heated milk proteins an immunologic approach
Amer. Journal of dis. Child. 108 : 479 1964
- II6 - MAC LENDON PA. et JAEGER DS.
Milk intolerance, the cause of a nutritional entity
a clinical study
South Medical Journal 36 : 571 1943
- II7 - MAC KHANN, CHARLES F., SPENCER S., MESEIVE ER.
An association of gastrointestinal allergy with the
celiac syndrome
Journal of Pediatrics 22 : 362 1943

- I18 - MAC DONALD WC., DOBBINS WO. et RUBIN CE.
Studies of the familial nature of coeliac sprue. Using
biopsy of the small intestine
New Engl. Journal of Med. 272 : 448 1965
- I19 - MADANAGOPALAN N., SCHINER M. et ROWE B.
Measurements of small intestinal mucosa obtained by
peroral biopsy
American Journal of Med. 38 : 42 1965
- I20 - MARFAN AB.
Les injections sous cutanées de lait de vache comme épreuve
révélatrice de l'anaphylaxie pour ce lait
Paris Médical 7 : 5623 1940
- I21 - MATHIEU S.
Sur l'anaphylaxie majeure au lait de vache chez le nourrisson
Thèse de Lyon 1940
- I22 - MATHESON A., NIERENBERG M. and GREENGARD J.
Reactivity of the skin of the newborn infant
Pediatrics 10 : 181 1952
- I23 - MATHESON A.
Skin tests and Their value in pediatrics allergy
Pediatrics Clinic North America 929 1954
- I24 - MATTHEWS DM. and LASTER L.
Absorption of protein digestion products : a review
Gut. 6 : 411 1965
- I25 - MENARD E.
Allergie dans la mort subite et inexpliquée de l'enfant
Revue française d'allergie 6 193 : 9 1966
- I26 - MITCHELL JH. et GAMBLE J.
L'allergie alimentaire aigue et chronique
Journal of allergy 21 6 : 514 1950
- I27 - MORO E.
Kuhmilchpräcipitin in blute eines 4 1/2 Monate alter Atrophikers
München med. Wschr. 5 : 214 1906
- I28 - OUCHTERLONY O.
Antigen-antibody reactions in gel
Ark. Kemi. Mineral Geol. 26 14 : I 1948
- I29 - PARISH WE., BARRETT AM., COOMBS RRA., GUNTHER M. et CAMPS F.
Hypersensitivity to milk and sudden death infancy
The Lancet 2 : 1106 1960

- I30 - PARK EA.
A case of hypersebsitive ness to cow's molk
Amer. J. of dis. of child. 19 : 46 I920
- I31 - PASTEUR-VALLERY-RADOT P. et BLAMOUTIER P.
Un cas de grande anaphylaxie au lait : désensibilisation
Semaine des Hôpitaux (Paris) 32 7 : 398 I956
- I32 - PETERSON RDA. et GOOD RA.
Antibodies to cow's milk proteins. Their presence and signifiante
Pediatrics 31 : 209 I963
- I33 - PICHON R.
Un cas d'intolérance majeure au lait de vache
Maroc Médic. 34 358 : 267 I955
- I34 - POLONOVSKI C.
Syndrome coeliaque de l'enfant
Revue du Praticien Tome XV 5 : 557 I970
- I35 - RATNER B., JACKSON HC. and GRUEHL HL.
Transmission of hypersensitiveness from mother to offspring
Journal of Immunology 14 : I I927
- I36 - RATNER B. et GRUEHL HL.
Passage of native proteins trough the normal
gastrointestinal wahl
Journal of Clinical investigations 13 : 517 I934
- I37 - RATNER B., DWORETZKY M., OGURI S. et ASCHEIM L.
Studies on the allergenicity of cow's milk
I : the allergenic properties of alpha casein,
beta lactoglobulin and alpha lactalbumin
II : Effect of heat treatment on the allergenicity
of milk and proteins fractions from milk as tested
in guinea pigs by parenteral sensitization and
challenge
III : as tested in guinea pigs by sensitization and
challenge by the oral route
Pediatrics 22 : 653 I958
- I38 - RATNER B. and GRUEHL HL.
Anaphylactogenic properties of milk
Amer. Journal of Dis. of child. 49 : 287 I935
- I39 - RATNER B., SILBERMAN DE.
Critical analysis of the hereditary concept of allergy
Journal of Allergy 24 4 : 371 I953

- I40 - ROSENBLUM AH. et ROSENBLUM P.
Gastrointestinal allergy in infancy. Significance of
eosinophils in the stools
Pediatrics 9 : 311 1952
- I41 - ROWE AH.
Chronic ulcerative colitis. Allergy in its etiology
Annals of internal Medicine 17 : 83 1942
- I42 - ROYER
Les enteropathies exsudatives d'origine alimentaire
chez l'enfant
Journées françaises de Gastroentérologie 1961
- I43 - RUBIN M.
Allergic intestinal bleeding in the Newborn : a
clinical syndrome
Amer. Journal Med. Sci. 200 : 385 1940
- I44 - SAKULA J. et SHINER M.
Coeliac disease with atrophy of the small intestine mucosa
The Lancet I : 876 1957
- I45 - SAPERSTEIN S. et ANDERSON DW.
Antigenicity of milk proteins of prepared formulas
measured by precipitin ring test and passive
cutaneous anaphylaxis in the guinea pigs
The Journal of Pediatrics 61 : 196 1962
- I46 - SAPERSTEIN S., ANDERSON DW. GOLDMAN AS. et KNIKER WT.
Milk allergy immunological studies with sera from
allergic and normal children
Pediatrics 32 : 580 1963
- I47 - SARLES H. et GAUTHIER AP.
L'allergie du grêle
Journées françaises de Gastro- entérologie 1961
- I48 - SCHLOSS OM. et WORTHEN TW.
The permeability of the gastroenteric tract of infant
to undigested proteins
Amer. Journal of Dis. Child. II : 342 1916
- I49 - SCHLOSS OM.
The intestinal absorption of antigenic protein
Harvey Lectures Baltimore Series XX : 156 1924
- I50 - SEWELL D., COOKE WT., COX EV. et MEYNELL MJ.
Milk intolerance in gastrointestinal disorders
The Lancet II : 1132 1963

- I51 - SILVER H.
Milk intolerance in infancy
Archives of disease in childhood I968
- I52 - SHELLEY WB. et CARO WA.
Detection of anaphylactic sensitivity by the
basophil degranulation response
JAMA I82 : I72 I962
- I53 - SHELLEY WB.
New serological test for allergy in man
Nature I95 : II8I I962
- I54 - SHELLEY WB.
Methods of observing the basophil leucocyte
degranulation response
Annals of the New York Academy of Sci. IO3 : 427 I963
- I55 - SHELLEY WB.
The circulating Basophil as an indicator of
hypersensitivity in man
A.M.A. Arch. Dermat. 88 : 759 I963
- I56 - SHINER M., DONIACH I.
Histopathologic studies in steatorrhea
World congress of Gastroenterology
Washington I958 586 I958
- I57 - STANFIELD JP.
A review of cow's milk allergy in infancy
Acta Paediatrica 48 : 85 I959
- I58 - STORCK H.
Index thrombopénique dans les états allergiques
Semaine des Hôpitaux (Paris) 3I 33 : I897 I955
- I59 - TALBOT FR.
Idiosyncrasy to cow's milk. Its relation to anaphylaxis
Annals of Allergy St-Paul 20 3 : 20I I962
- I60 - TALLERMAN KH.
Sensitivity to cow's milk proteins in acute gastroenteritis
Archives of disease in childhood 9 : I89 I934
- I6I - TAYLOR KB., TRUELOVE SC.
Circulating antibodies to milk proteins and
ulcerative colitis
British Medical Journal 4 : 924 I96I

- I62 - TAYLOR KB., TRUELOVE SC. et WRIGHT R.
 Serologic reactions to gluten and cow's milk proteins
 in gastrointestinal disease
 Gastroenterology 46 : 99 1964
- I63 - TISDALL FF. et ERB TH.
 Extreme sensitization in infants to cow's milk protein
 Canadian Medical Association J. 15 : 497 1925
- I64 - TRUELOVE SC.
 Ulcerative colitis provoked by milk
 British Medical Journal I : 154 1961
- I65 - TUFT L., HECK VM. et GREGORY DC.
 Studies in sensitization as applied to skin test reactions
 Journal of Allergy 26 3 : 359 1955
- I66 - VAN de KAMER JH., TEN BOKKELHUIJMIK H. and WEIJERS HA.
 Rapid method for the determination of fat in feces
 J. Biol. Chem. 177 : 347 1949
- I67 - VAN DE KAMER JH.
 Quantitative determination of the saturated and
 unsaturated fatty acids in fecal fat
 Scand. J. Clin. et Lab. invest. 5 : 30 1953
- I68 - VENDEL S.
 Cow's milk idiosyncrasy in infants
 Acta Paediatrica 25 suppl. V : I 1948
- I69 - VEST M.
 Enterale Kuhmilchallergie im Säuglinge alter
 Moderne Probl. der Pädiat. 2 : 202 1957
- I70 - VON SYDOWS
 Some cases of cow's milk idiosyncrasy
 Acta Paediatr. Scand. 23 : 383 1939
- I71 - WALZER M.
 Studies in absorption of undigested proteins in
 human beings i a simple direct method of studying
 the absorption of undigested proteins
 Journal of immunology 14 : 143 1927
- I72 - WALZER A. et WALZER M.
 Studies in absorption of undigested proteins in
 human beings
 The Journal of Allergy 6 : 532 1934

- I73 - WEIJERS HA. and VAN DE KAMER JH.
Coeliac disease III : Excretion of unsaturated fatty
acids by patients with coeliac disease
Acta Paediat. 42 : 97 1953
- I74 - WEILL E.
Intolérance par le lait chez le nourrisson. Ses rapports
avec l'anaphylaxie. Tentative de traitement par l'
injection sous-cutanée du lait de vache
Journal de Médecine de Lyon 20 Février 1920
- I75 - WILES HB.
Case of milk allergy
The Medical Journal of Australia 2 : 320 1961
- I76 - WILSON JF., HEINER DC., LAHEY ME.
Milk induced gastrointestinal bleeding in infants
JAMA 189 : 7 1964
- I77 - WORINGER P.
Les difficultés du diagnostic alimentaire chez l'
enfant. Etudes cliniques expérimentales et thera-
peutiques sur l'allergie
(I vol.) L'Expansion Scientifique Française édit. 204 1951
- I78 - WRIGHT R., TAYLOR KB., TRUELOVE SC. et ASCHAFFENBURG R.
Circulating antibodies to cow's milk proteins and
gluten in the Newborn
British Medical Journal 5303 : 513 1962
- I79 - YUKIKO UEHARA
Absorption of heterogeneous protein in extraintestinal
infections and the effect of sensitization
Wakayama igaku 12 : 895 1961
- I80 - ZWEIG G. and BLOCK RJ.
Studies on bovine whey proteins
the preparation of crystalline alpha lactalbumine
and beta lactoglobuline from ferrilactin
Arch. Biochem. et Biophys. 51 : 200 1954

